

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean ARDOUIN

Né à Melleran (Deux-Sèvres), le 21 septembre 1904
Externe des Hôpitaux

Y a-t-il des diabètes
réfractaires à l'Insuline ?

Président : M. MARCEL LABBÉ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

THÈSE
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
J. ADONIS
Y a-t-il des diabètes
réfractaires à l'insuline
Présenté par M. ADONIS, professeur
PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean ARDOUIN

Né à Melleran (Deux-Sèvres), le 21 septembre 1904

Externe des Hôpitaux

Y a-t-il des diabètes
réfractaires à l'Insuline ?

Président : M. MARCEL LABBÉ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^e. ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	{ CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	{ DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeurs sans chaire	{ BRANCA. MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCCO . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZÉOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MERCIER (F.) Pharmacologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE. . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. . Clinique médicale.
LE LORIER . . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . . Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY. Stomatologie.
CHAILLEY-BERT Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ. Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES GRANDS-PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ

Professeur de clinique médicale,
Médecin de l'Hôpital Tenon.

*Qui a bien voulu nous donner le
sujet de cette thèse et en accepter la
présidence. Nous le prions d'agréer
l'expression respectueuse de notre
gratitude pour le grand honneur
qu'il nous a fait et les conseils qu'il
n'a cessé de nous prodiguer.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Docteur MORICHAUD-BEAUCHANT, Hôtel-Dieu de Poitiers.

Docteur CHRÉTIEN, agrégé chirurgien, Hôtel-Dieu de Poitiers.

Docteur FOUCAULT, assistant, Hôtel-Dieu de Poitiers.

Docteur BROUARDEL, médecin, Hôpital Necker.

Docteur LAUNAY, chirurgien, Hôpital Cochin.

Docteur CLAISSE, médecin, Hôpital Laënnec.

Docteur MOUCHET, chirurgien, Hôpital Saint-Louis.

Professeur CUNEO, chirurgien, Hôpital Lariboisière.

Professeur JEANSELME, Professeur de clinique dermatologique, médecin, de l'Hôpital Saint-Louis.

Docteur METZGER, Professeur agrégé, accoucheur de l'Hôpital Tenon.

Professeur LABBÉ, professeur de clinique médicale, médecin de l'Hôpital de la Pitié.

L'insuline a, dans la thérapeutique moderne, acquis une place prépondérante. Elle a considérablement modifié l'évolution du diabète et son pronostic autrefois assombri par la crainte du coma devant lequel toute thérapeutique restait impuissante.

Quelques auteurs, cependant, tout en reconnaissant les services rendus par ce merveilleux médicament, ont nié son efficacité constante. Ils ont essayé d'accréditer l'hypothèse des diabètes réfractaires à l'insuline ; hypothèse à la vérité séduisante lorsqu'on regarde rapidement les faits. Ne parle-t-on pas aujourd'hui de syphilis arséno-résistantes et bismutho-résistantes ? de paludismes quinino-résistants ? il était naturel qu'on ouvrit le chapitre des diabètes insulino-résistants.

Depuis 1913 de nombreuses observations de ces diabètes prétendus réfractaires à l'action de l'insuline ont été publiées tant en France qu'à l'étranger. Mais il faut bien le reconnaître, c'est surtout les auteurs de langue allemande qui se sont le plus attaché à démontrer leur existence.

Y a-t-il des diabètes réfractaires à l'Insuline ?

HISTORIQUE

Dans ce court historique qui n'a point d'ailleurs la prétention d'être complet nous allons passer en revue les cas de diabète dits réfractaires publiés depuis 1923. Nous rappellerons ensuite les interventions des auteurs qui n'admettent point cette théorie.

1923. — Observation de Jones : diabétique atteint de maladie infectieuse.

De fortes doses d'insuline n'auraient pas empêché la glycosurie de persister.

Poyales prétend que l'insuline est sans action dans les cas de diabète compliqués de néphrite avec hypertension et artério-sclérose.

1924. — Vedel Baumel et Pages : observation d'un diabétique atteint de cirrhose du foie chez qui l'insuline aurait été sans action.

Mahler et Pasteny : malade présentant un syndrome hypophysaire.

Widal, Abrami, Weil et Laudat relatent l'histoire d'un malade atteint de diabète bronzé (cette observation publiée pour montrer la dissociation de l'action de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie).

Observation de Falta complétée par celle de von Basch et sur laquelle nous reviendrons plus loin.

Von Matthes : échec de l'insuline dans un cas de diabète rénal.

1925. — Von Jaksch, échec de l'insuline chez un diabétique présentant en même temps un syndrome hypophysaire.

Pollack aurait enregistré un échec partiel chez un Basedowien avec polynévrite. L'action de l'insuline se serait montrée plus active après l'action des rayons sur le goitre.

Echec de Flechter chez un diabétique atteint de maladie infectieuse.

Assimilant le diabète rénal et les simples glycosuries au diabète vrai.

Moracchini, d'une part, Umber et Rosenberg, d'autre part, ont publié une série de cas qui ont fait un certain bruit.

Chabrol et Hébert citent deux cas de diabète associés à une cirrhose hypertrophique dans lesquels l'insuline aurait été sans action.

Strauss n'a enregistré aucune amélioration chez un malade présentant de l'exophtalmie. Rosenberg et Meyer auraient eu un résultat semblable chez un myxœsémateux.

1926. — Minkowski publie l'observation d'un diabétique avec acromégalie.

Rathery dans une communication à l'Académie de Médecine nous dit que certains diabètes sont réfractaires à l'action de l'insuline.

Mauriac et Aubertin publient le cas d'un diabétique atteint de cirrhose graisseuse et ils joignent à leur observation un cas de Richter : diabétique avec atrophie jaune aiguë. Ils relatent l'histoire de 2 diabétiques vrais sans association morbide avec échec de l'insuline.

1927. — Observations de Lawrence et Tausig.

Rathery cite le cas de diabétiques vrais sans association morbide chez qui l'insuline aurait été sans effet.

1928. — Carnot, Terris et Caroli publient l'observation d'une malade chez qui l'apparition des règles coïncidait avec une apparition du diabète. L'insuline était sans action mais par contre l'injection de folliculine aurait réussi à la guérir.

Rosenthal dans une longue communication reprend toute la question sans citer de faits personnels. Il cite par contre une observation d'Ulrich dans laquelle un diabète accompagné de troubles hypophysaires n'aurait été nullement influencé.

1929. — Mouriquand, Bernheim et Mme Vincent publient le cas d'un enfant diabétique mort dans le coma malgré des doses considérables d'insuline.

Rathery Maurice, Rudolf, Thoyer et Villière parlant des insulino résistances dans le diabète citent plusieurs observations.

Il faut reconnaître que la majorité de ces observations se rapportent à des diabètes compliqués. Les uns sont en effet associés à des maladies infectieuses, d'autres à un goitre, d'autres à des troubles

hépatiques, d'autres à des troubles hypophysaires.

Un grand nombre de ces observations sont incomplètes et il est ainsi très difficile de les commenter.

En même temps que les auteurs ci-dessus s'efforçaient d'établir l'existence des diabètes réfractaires, d'autres combattaient cette idée.

Tout d'abord il importe de citer le professeur Labbé qui le premier prit nettement position dans sa communication à l'Académie de Médecine en décembre 1926, il démontre qu'il n'y a pas de diabètes vrais réfractaires à l'insuline. Dans une communication plus récente il montrait que les infections aggravent le diabète mais ne le rendent point réfractaire à l'action de l'insuline.

Avec Gilbert Dreyfus dans une communication où il examine les rapports du diabète avec le goitre exophtalmique il montre nettement que les diabètes compliqués réagissent très bien à l'insuline.

Dans la thèse qu'il a inspirée à Nigay sur les diabètes associés aux cirrhoses il montre que dans les cas observés l'insuline a eu l'action bienfaisante qu'on attendait d'elle.

A côté du professeur Labbé de nombreux auteurs ont montré que des diabètes associés à d'autres maladies réagissaient parfaitement bien à l'insuline.

Blum et Schwab ont montré qu'un diabète avec acromégalie réagit à l'insuline de la même façon qu'un diabète pancréatique vrai.

Wallace M. Mater, publiait lui aussi dernièrement 3 cas de diabète avec acromégalie dont 2 compliqués de maladie de Basedow et qui réagirent très bien à l'insuline.

Le professeur Escudero nous parle aussi de ces malades qui ont été dénommés improprement réfractaires.

Chabannier, Lobo Onell et Lebert enfin disaient : Il n'y a pas d'insuline résistance mais seulement des traitements mal faits.

QU'EST-CE QUE L'INSULINE RÉSISTANCE ?

Avant de discuter l'existence des diabètes réfractaires à l'insuline, il importe de les définir. Leur dénomination peut en effet prêter à confusion et d'ailleurs comme nous le verrons tout le monde ne l'interprète pas de la même manière.

La plupart des auteurs admettent qu'une unité d'insuline métabolise entre 1 gramme et 1 gr. 50 d'hydrates de carbone. Avec Marcel Labbé nous pensons que la capacité d'utilisation par unité est plus rapprochée de 1 *gramme*.

Ceci étant posé nous dirons donc qu'un diabète vrai est insulino-résistant *lorsque ce coefficient d'utilisation baisse nettement au-dessous de 1 gramme* et descend par exemple à 0 gr. 10, 0 gr. 25. Pour démontrer son existence il faudrait faire l'expérience suivante : (il faut étudier l'action de l'insuline sur un diabétique dont le régime entretiendrait une glycosurie fixe). Si chez un tel malade on trouve que 20 unités font seulement baisser la glycosurie de 5 grammes. Si 40 la font baisser de 10 grammes si cette expérience plusieurs fois renouvelée donne les mêmes résultats ; alors il pourra être question d'in-

sulino-résistance (le coefficient d'utilisation étant dans ce cas le $\frac{1}{4}$ de sa valeur normale).

Cette baisse du coefficient d'utilisation entraînerait évidemment la persistance de la glycosurie et de l'hyperglycémie que des doses plus considérables d'insuline influenceraient à peine. D'ailleurs on pourrait prouver l'insulino-résistance par l'action de l'insuline sur la glycémie. Cette méthode est couramment employée par les auteurs Allemands.

Cependant si cette notion d'abaissement de la capacité d'utilisation est juste pour les diabètes vrais non compliqués ; elle ne saurait être admise pour les diabètes associés à une infection ou associés à des troubles glandulaires. Nous verrons en effet que la valeur de l'insuline ne baisse pas mais que le diabète s'aggrave.

Si nous avons cherché à définir les insulino-résistances c'est parce qu'il nous a semblé que certains auteurs s'étaient mépris sur leur signification et qu'ils avaient ainsi nommé les diabètes n'évoluant pas vers la guérison sous l'influence de l'insuline. L'insulino-résistance ne doit pas être comprise ainsi et aujourd'hui il est classique d'admettre que *l'insuline ne guérit pas le diabète*. C'est un médicament physiologique, agissant par substitution et employé exactement au même titre que l'extrait thyroïdien dans le myxœdème. L'insuline n'arrête pas le cours de la maladie. Elle en suspend la marche pendant son emploi. Dans certains cas à la vérité fort rares on a pu parler d'amélioration : la tolérance pour les hy-

drates de carbone s'élevant légèrement mais jamais on n'a pu parler de guérison véritable. Rathery cependant persiste à croire à la guérison du diabète. Il en a publié cinq observations. Voici deux d'entre elles et les conclusions de l'auteur :

Mme G..., Diabète datant de 3 ans. Avant le traitement insulinique on constate : Glycosurie : 15 gr. Acétone et acide diacétique 0,83 acide B oxybutyrique 2,53 on pratique pendant 17 jours une injection quotidienne de 20 unités d'insuline le sucre et le corps acétonique disparaissent. Le sucre revient au bout de 24 h. on recommence les injections pendant 5 jours ; le sucre disparaît et la disparition persiste malgré la cessation de tout traitement insulinique pendant 3 jours. On refait pendant quelques jours des injections de 10 unités d'insuline. Le sucre disparaît encore. Depuis 2 mois il n'a réapparu qu'une ou deux fois et seulement le soir. On n'a pratiqué que ces jours là des injections d'insuline. La malade supporte 200 gr. de pommes de terre de glycosurie et sans insuline.

Mme B..., 33 ans est prise brusquement il y a un an de diabète de type consomptif. A ce moment la glycémie est de 2 gr. 90, la glycosurie de 3,49. L'autone et l'acide diacétique de 0 gr. 13 l'acide Bonybectyrique 0,47. On commence les injections d'insuline. Au bout de 20 jours de traitement (15 U) les corps acétoniques disparaissent et le sucre n'est plus qu'à l'état de traces. 8 jours après le sucre disparaît, on cesse les injections et pendant 5 jours le sucre ne réapparaît qu'à une seule émission d'urine et un seul jour (15 unités). Le sucre disparaît pendant 2 mois 1/2

sans aucune injection d'insuline ; la glycémie 15 jours après toute cessation de traitement insulinique est de 1 gr.18 on cherche alors la tolérance hydrocarbonée ; elle est de 70 gr. d'hydrates de carbone.

L'amélioration est ici manifeste elle se juge par la disparition de l'acidose, la chute de la glycémie, la disparition de la glycosurie de l'élévation du coefficient d'assimilation des H de C. Un mois 1/2 s'étant écoulé le sucre réapparaît avec un régime renfermant 60 gr. de glucides. La tolérance a donc baissé, cette glycosurie va peu à peu en s'accroissant, les corps acétoniques réapparaissent malgré un traitement insulinique. Il s'agit donc d'une rechute après 2 mois 1/2 de cessation de traitement.

Conclusion. — Au point de vue thérapeutique :

1^o « Le traitement par l'insuline peut produire son effet très rapidement ; dans d'autres cas, le résultat est très long à apparaître. Ces faits s'expliquent peut-être par l'inégalité de l'importance des lésions pancréatiques et par la facilité plus ou moins grande que possède l'organe à récupérer ses fonctions. En tout cas, ils incitent le médecin et le malade à une longue patience ; des années de traitement sont parfois nécessaires pour arriver à une récupération fonctionnelle partielle ;

2^o Il est possible que l'insuline n'agisse que comme agent thérapeutique substitutif dans les cas où la lésion pancréatique est à ce point intense que la récupération fonctionnelle ne peut intervenir. Dans les cas où le pancréas est moins touché, l'hor-

l'insuline pancréatique se présente comme un agent thérapeutique curateur ; elle fait récupérer à la glande ses fonctions. La possibilité de cette récupération fonctionnelle ne se heurte, du reste, à aucune impossibilité scientifique. Nous avons observé des malades atteints de diabète simple pendant des mois et des années, qui sous l'influence d'un régime sagement prescrit, voient leur sucre disparaître et leur coefficient d'assimilation des H de C sur ce point s'élever que leur tolérance devint pratiquement celle des sujets normaux. Ce que le diabétique peut faire sans insuline dans le diabète simple pourquoi l'insuline ne pourrait-elle l'accomplir dans le diabète consomptif ?

3° L'insuline peut être considérée, dans un certain nombre de cas, contrairement à l'opinion de la majorité des auteurs comme un agent curateur. Mais il faut se défier des rechutes qui peuvent se produire après plusieurs mois de guérison, avec relèvement net du coefficient d'assimilation. D'où cette règle de surveiller avec grand soin les sujets traités même quand ils paraissent guéris.

4° L'effet curateur se fait habituellement sentir par des signes légers d'intolérance avec des doses d'insuline jusqu'ici bien supportées ».

Ces conclusions de M. Rathéry nous semblent beaucoup trop optimistes. D'ailleurs lorsqu'on regarde de près les deux observations que nous avons rapportées il est bien difficile de prononcer le mot guérison.

Dans la première observation la malade supporte à sa

sortie 200 gr. de pomme de terre c'est-à-dire 40 gr. d'hydrates de carbone sans glycosurie et sans insuline. Ce n'est pas à notre avis un résultat qui permet de proclamer la guérison d'un malade la quantité d'hydrates de carbone tolérés étant encore bien faible.

Dans la deuxième observation. La démonstration de la guérison est encore plus difficile à faire, presque 1 mois 1/2 après la cessation de l'insuline la glycosurie est reparue et le diabète a repris sa marche en avant.

Quant à nous, si nous avons vu quelques améliorations nous n'avons jamais constaté de guérison véritable et nous pensons que pour prouver la guérison il faudra examiner les faits avec le recul des ans.

Dans une communication beaucoup plus récente M. Rathéry va plus loin encore et il nomme insulino-résistants ces diabètes qui continuent à évoluer malgré l'insuline. C'est à notre avis une mauvaise interprétation et on voit combien elle s'éloigne de la définition que nous avons essayé d'en donner, définition d'ailleurs universellement admise.

Voici les observations cités.

Melle M..., Elle avait besoin en 1926 de 120 unités. Aujourd'hui il lui en faut 140 pour obtenir le même résultat sur la glycosurie et l'acétonurie.

M... Ber... a reçu 3923 injections d'insuline en 5 ans. Autrefois avec 20 u. la glycosurie restait à 1 ou 5 gr. actuellement 45 u. sont nécessaires et la glycosurie est de 38 gr.

Faut-il voir ici des diabètes réfractaires à l'insuline ? Il nous semble que non. Ces diabètes ne sont pas insulino-résistants ; ils sont aggravés. Cette aggravation d'ailleurs plus ou moins rapide, plus ou moins intense suivant les sujets est à peu près de règle chez les diabétiques malgré un traitement judicieux et bien conduit.

C'est surtout chez l'enfant qu'on avait fondé les plus grands espoirs de guérison. On parle encore aujourd'hui de régénération des ilots de Langerhans sous l'action bienfaisante de l'insuline. Quelques succès ont pu légitimer ces espoirs mais il est cependant des cas où le traitement rationnel et bien suivi n'a pas empêché le diabète d'évoluer et de s'aggraver.

Nous citerons comme exemple caractéristique le cas du jeune.

M..., âgé de 10 ans.

Le jeune malade a été vu pour la première fois le 6 janvier 1928. Glycosurie 134 gr. acétémie 0 gr.40 amaigrissement de 2 kgr. 600 en 2 mois. A l'entrée l'enfant est mis à un régime mixte comprenant 38 gr. d'H.c. on injecte chaque jour 20 u. d'insuline.

Le premier jour glycosurie 20gr. 30 Gerhardt = 0. Le lendemain la glycosurie disparaît. On élève progressivement la quantité d'H.C. à 129 gr. Au bout de 3 semaines on abaisse la quantité d'insuline. à 10 u. Cependant la glycosurie et l'acidose ne réapparaissent plus. Le poids s'élève de 21 kgr. à 23 kgr. 200, les forces reviennent.

On se demande même devant un changement aussi profond si le diabète n'est pas en train de guérir. On pratique alors l'épreuve d'hyperglycémie au glucose qui donne les résultats suivants : Glycémie à jeun 1 g. 05 — Elévation maximale de la glycémie 1.56 durée de la réaction 5 h. 40 — (Cette réaction est caractéristique d'un diabète et d'ailleurs l'évolution devait lui donner raison.)

En effet en mai 1929. Il revient parce que le sucre est réapparu. On le remet à son régime ancien. (H.C = 129 gr.) et avec 28 u. il élimine cependant encore 69 gr. de sucre. La tolérance s'était donc abaissé considérablement.

Pour faire disparaître la glycosurie il fallut avec 10 u. ramener le régime à 75 gr. d'H.C.

Cette observation peut se rapprocher de la seconde série d'observations citée par M. Rathéry.

On constate dans les deux cas une amélioration considérable qui fait penser à une guérison ; puis une rechute avec un abaissement net de la tolérance aux hydrates de carbone.

Dans des cas semblables il ne faut pas parler de diabètes insulino-résistants ; il s'agit seulement d'une aggravation, évolution normale du diabète.

1° Il n'y a pas de diabète vrai non compliqué réfractaire à l'insuline.

« Quand la glycosurie d'un diabétique ne cesse pas c'est qu'on lui fournit un régime trop riche en hydrate de carbone ou une quantité d'insuline trop faible pour relever sa capacité d'utilisation hydrocarbonie », (Marcel Labbé).

A) Régime trop riche.

Le régime est mal établi. — C'est lui, en effet, qui a sur la glycosurie en particulier et sur les autres symptômes du diabète la plus grande influence. Sans parler des diabètes simples et bénins où le seul régime suffit presque toujours à faire disparaître la glycosurie, il n'est pas de diabètes graves qui ne réagissent plus ou moins au régime. Tout dépend de la capacité d'utilisation du sujet. Dans ces conditions si on donne à un malade ayant une tolérance très faible, un régime très riche en hydrates de carbone il est évident qu'il aura une glycosurie formidable. On sera étonné que des doses considérables d'insuline l'influencent à peine. Il n'est pas étonnant qu'en présence de cas semblables des médecins aient parlé d'insulnio-résistance. Par

contre s'ils avaient donné un régime moins riche en hydrates de carbone ils auraient vu la glycosurie baisser dans d'énormes proportions et des doses plus faibles d'insuline auraient suffi à faire disparaître les dernières traces de sucre. En somme, il ne faut pas avoir peur de diminuer progressivement le régime trop riche d'un diabétique et on ne s'arrêtera dans cette phase de restriction que lorsque l'état général du sujet peut en souffrir et seulement alors on est en droit de mettre le malade au traitement insulinique. Il faut, en effet bien savoir que le régime est la base du traitement, l'insuline n'étant qu'un adjuvant.

Il y a des médecins d'ailleurs qui donnent sciemment un régime trop riche à leurs malades. Lorsqu'ils mettent un diabétique au traitement par l'insuline ils cherchent en effet à entretenir chez lui une légère glycosurie pour le mettre à l'abri des accidents hypoglycémiques.

Certains médecins enfin donnent à leurs malades un régime trop riche parce qu'ils ignorent la quantité d'HC. contenue dans chaque aliment. La cure de pomme de terre est en honneur chez quelques-uns et ils s'étonnent que leurs malades ainsi traités éliminent du sucre malgré les piqûres d'insuline qu'ils leur font !!!

Le régime est mal suivi. — Et malheureusement il est bien difficile de le vérifier. Le diabétique est en général un gros mangeur et il ne comprend pas qu'un régime de restriction lui soit profitable. Dans

ces conditions il corse son menu en cachette. D'autres pensent que l'insuline les dispense de tout régime et ils en abusent. Tous ces écarts de régime influent naturellement sur la glycosurie et lorsque le matin étonné de voir du sucre on demande au malade s'il a bien suivi nos prescriptions il répond invariablement par l'affirmative. Il est très difficile et quasi impossible de faire avouer à un diabétique les aliments qu'il a absorbés en fraude. Nous sommes habitués à être trompé et lorsque dans le service du Dr Labbé on voit un malade qui ne réagit pas normalement nous soupçonnons la supercherie. Voici une observation correspondant bien à ce qu'on est appelé à observer dans des cas, de ce genre.

Une jeune femme de 30 ans était venue en 1925 de Vichy à Paris pour être soignée d'un diabète grave dans le service du Dr Labbé. Au moment de son arrivée, elle émettait 165 gr. de glycose, 135 gr. de corps acétoniques urinaires et avait une réserve alcaline abaissée à 37, 7 volumes de Co².

Un régime comportant 77 d'H de C dont on trouvera le détail sur le tableau ci-joint, fut aussitôt institué. L'insuline fut administrée à la dose de 20, 30, 40 puis 60 unités par jour.

Une amélioration rapide de l'état général fut enregistrée (le poids remontait en un mois et demi de 7 kgr. 700. Les réactions d'acidose diminuèrent, l'acétone tombant à 0 gr. 85 au bout de 19 jours. Mais la glycosurie se maintint à un taux assez élevé pendant longtemps. Au bout d'un mois et demi avec un régime de 84 gr. d'hydrates de carbone et

60 unités d'insuliné il y avait encore une glycosurie de 30 gr. Comme la réserve alcaline restait inférieure à la normale (42 à 47 vol de Co^3) et comme la glycosurie ne cessait point, nous passâmes à 80 puis à 100 unités d'insuline. Alors l'acidose disparut complètement mais la glycosurie ne cessa pas encore. La malade refusant de se soumettre à un régime réduit : le régime contenait encore 192 gr. d'H de C.

Malgré les protestations de la malade nous avions l'impression qu'elle ne suivait pas son régime et mangeait des aliments supplémentaires. Du reste la malade rentrée à Vichy continua à se traiter par l'insuline mais fit des excès alimentaires qui amenèrent au cours de l'année des crises graves d'acidose.

En novembre 1926, elle revint à Paris faire une nouvelle cure.

Elle fut aussitôt soumise à un régime comportant 114 gr. puis 82 gr. d'H de C et à un traitement de 80 unités d'insuline. Le premier jour, la glycosurie était de 91 gr., l'excrétion des corps acétoniques de 15 grammes, la réserve alcaline de 38 volumes de Co^3 . Cette fois le résultat fut rapide : au quatrième jour, la glycosurie et l'acidose avaient cessé.

Cela tient à ce que le régime avait été cette fois strictement suivi et la malade nous avoua en rougissant que l'an dernier en effet, elle n'avait pas été aussi obéissante (Voir tableau pages 26 et 27).

Dans ce cas évidemment l'aveu de la malade n'a fait que confirmer ce que nous pensions à son sujet. Mais les aveux sont rares et il faut savoir s'en passer. Sinon on est la dupe des malades indociles.

Dans un grand nombre de ces observations de diabète réfractaire à l'action de l'insuline nous avons cru retrouver l'inobédience au régime et nous pensons même que ce sont ces malades indociles qui ont le plus contribué à accréditer l'hypothèse des diabètes insulino-résistants

Voici tout d'abord l'observation de Falta qui naguère fit grand bruit et dont on a si souvent parlé depuis sa publication.

Observation de Falta.

Malade de 42 ans. Père et grand-père diabétique.

Glycosurie découverte par hasard en septembre 1922, 2,5 %.

Tolérance était alors 100-120 gr. d'albumine et 120 gr. de pain « Semmel ». Ce malade est d'abord soigné dans un autre service que celui de Falta. A plusieurs reprises : août 1923, mi-septembre 1923.

En novembre 1923. — Le malade revient. La veille, la glycosurie avait été de 104 gr. de sucre. Dès le début on le met à l'insuline avec une progression de 10-25 unités.

Les 3 premiers jours, régime : 100-120 gr. d'albumine, pas d'hydrate de carbone mais le sucre était de 5 à 6 gr. La glycémie de 110 à 170 mg. %.

Pendant 2 jours avec 80 à 60 gr. d'albumine, 20 ou 30 gr. de pain et tous les jours 30 unités cliniques. Le sucre persiste entre 18 et 37 gr.

Un jour de jeûne et l'urine est sans sucre.

PREMIER SÉJOUR

Dates	Régime HC préformés	Ins.	Bicarb.	Poids kg.	Glycosurie gr. par 24 h.	Gerhardt	Corps acét. gr.	Réserve alkaline	Tolérance
30 novembre 1925	40	20	20	50,600	165	+	35	37,7 %	— 145
1 ^{er} décembre 1925	72	30	20	50,900	91,5	+			— 39
2	77	40	20	51,600	183	+			
3	77	40	20	51,600	179,9	+			
4	77	40	20	51,900	165	+			
5	77	40	0	52,500	135	+	6,05		
6	77	40	0	52,100	128	+			
7	77	40	0	52,700	80	+			
8	89	40	0	53,200	13	+	5,5		
12	89	40	20	53,900	53,5	+			
15	89	60	20	52,600	66,8	+		46 %	
19	89	60	40	55,400	68	+	0,85		
27	89	60	40	54	164	+	4,49		
1 ^{er} janvier 1926	89	60	40	54	50	+	14,9		
5	89	60	40	55,400	144	0	0,69	42,9 %	
11	89	60	40	54,500	146	+	7,35		
19	89	60	0	54,700	95	+		47,7 %	
27	84	60	0	56,400	31	+			
5 février 1926	84	60	30	55,200	29,3	0			
14	Mixte 122	80	0	57,700	6,5	0		44 %	
18	122	80		56,00	0				
23	157	100		55,400	21				
27	192	100		56,800	16				
3 mars 1926	192	100		57,300	28			67 %	64
6	192	40		57,450	35				117
12	122	40		56,950	64			57,7 %	18

DEUXIÈME SÉJOUR

Dates	Régime	HC préf.	Insuline U	Poids kg.	Glycosurie	Gerhardt	Corps acét.	Teneur en HC
22 novembre 1929.	Lait 250 cc. Bouillon de légumes 2 l. Café 200, vin 200. Beurre 100 gr. Fromage 100 gr. 2 œufs, viande 100 gr. Pain de gluten 60 gr. Pommes de terre 100 gr.	114	80	57,450	91	+	+	— 57
23 —	id.	114	80	57,500	103	+	+	— 69
24 —	Légumes verts 1.200 gr. Beurre 60 gr. Pommes de terre 5 gr. Bouillon de légumes 1 litre Lait 150 cc. Café 200, vin 200	82	80	57,500	22,5	+	+	— 69
25 —	id.	82	80	57,600	0	0		— 20,5
26 —	id. + sucre 10 gr.	92	80	58,400	+	+		+ 2
27 —	id. + œuf n° 1	82	80	56,500	0	0		+ 2
28 —	id. + p. de gluten 20 gr.	84	80	56,500	0	+		+ 4
29 —	id. + fromage 80 gr. id. lég. verts 200 gr.	74	80	56,700	0	0		

Six jours avec 100 gr. d'albumine, pas d'hydrate de carbone, le sucre monte à 24 gr. La glycémie à 190 mgr. %.

21 février 1924. — Nouveau séjour.

Avec 70 à 80 gr. d'albumine, 0 d'hydrate de carbone, 30 unités d'insuline, la glycosurie varie entre 33 gr. et 96 gr. pas d'acétone. La glycémie monte de 170 à 230 mgr. %.

Puis un jour de légumes verts avec 40 gr. d'albumine, et 40 unités d'insuline et le sucre est à 91,3 gr. Glycémie 200 %.

Pendant les 4 jours de légume suivants on diminue la dose d'insuline. Le sucre varie entre 47 gr. et 79 gr. La glycémie est de 210 mgr. %.

24 mars. — Le malade commence à se faire traiter par moi.

Il est très obèse : de taille moyenne il pèse 96,5 kg. Il se plaint de sueurs, vertiges, fatigue. La pupille droite est plus ouverte que la gauche. Le pouls est à 84. T. A. 110.

(Nb 110 correspond à peu près à 11 au Vaquez.)

Dans l'urine outre le sucre, il n'y a pas d'autres éléments pathologiques.

6.460 leucocytes (78,2 % neutro, 18,2 % lympho, 2,4 % mono 1,2 % éosinophiles).

Le métabolisme basal (Liebesny) est déterminé de 17,1 %, 1;546 cêlons.

La radiographie donne une petite selle turcique de la grandeur d'un pois. Le fond d'œil est normal.

Le 1^{er} jour, avec 140 gr. de viande, 3 œufs, 2 jaunes d'œuf, 200 gr. de crème, 35 gr. de pain sont excrétés 3.700 gr. d'urine avec 151 gr. de sucre. Pas d'acétone.

24 mars. — 120 gr. de viande, 3 œufs, 2 jaunes, 200 gr.

de crème, 50 gr. de pain de « Lïton » on a cependant 1800 gr. d'urine avec 72 gr. de sucre, la glycémie à jeûn est de 226 mgr. %.

A partir de ce jour jusqu'au 2 avril même régime, et tous les jours, injection d'insuline (Burroughs, Welcome) puis (Allen, Humbury), on augmente les doses : 90 unités pendant 3 jours, 140 unités pendant 5 jours, et 150 unités, 1 journée. La glycosurie varie ainsi 53, 75, 99, 55, 53, 76, 115, 103 gr. Pas d'acétone, même poids, glycémie varie de 220 à 256 mgr. %.

3 avril. — On injecte sous-cutané à jeun 20 un. clin. (Chemosan) et la courbe de la glycémie (Rodoslav) d'heure en heure donne : 252, 255, 258, 260, 265, 252, 253 mgr. %. Pendant cet examen qui dure 6 heures les urines émises sont de 480 cc. avec 5,98 % de sucre soit : 28 gr.

Après cette période de jeûne d'une durée de 6 heures, on administre la même quantité d'aliments que le jour précédent avec 10 un. clin. d'insuline. La quantité journalière est de 45,6 gr. de sucre.

4 avril. — Même régime, 160 un. cl. ins. (50 + 60 + 50) glycosurie 95,8 gr.

9 avril. — Après l'injection intraveineuse de 10 unités (Chemosan) la glycémie qui était de 261 passe 1/2 h. après 226, 1 h. 240, 1 h. 1/2 252, 2 h. 254, 3 h. 260, 4 h. 255 mgr. %. Pendant cette période de 4 h. il y avait de 3,75 à 5,51 % de sucre.

10 avril. — 160 un. clin. ins. 35 gr. glycosurie.

11 avril. — 20 un. clin. (Chemosan). Intraveineuse. La glycémie qui était de 250 avant, après 1 h. 144, 1 h. 1/2 193, 2 h. 258, 3 h. 268, 4 h. 303. Le sucre urinaire mesure toutes

les heures 1,67, 1,09, 3,11, 4,74. La glycosurie totale par 24 h. 26,5 gr.

12 avril. — Afin de contrôler le matin à jeun on dose le sucre urinaire pendant 4 h. sans insuline et on trouve : 1,32, 3,96, 2,80, 3,30 %. La glycosurie totale par 24 h. 62,20 gr.

13 avril. — Avec le même régime sans insuline 80,6 gr.

Von Basch, qui vit ensuite ce malade par un simple régime : cure de « Petren » vit le sucre diminuer de 30 gr. 40 à 19,50 et enfin disparaître complètement la dernière semaine.

La glycémie le 14 juin était de 0,16 %.

Ce que l'insuline ne pouvait pas faire. La cure de Petren le fit.

La critique de cette observation est facile.

Le seul fait qu'une cure de graisse « Cure de Petren » sans insuline pratiquée par von Basch ait fait disparaître la glycosurie montre que ce diabète réagissait parfaitement au régime. Or jamais Falta dans son service n'avait pu obtenir un résultat semblable soit par le régime seul, soit par le régime associé à l'insuline. Il est probable que chez Falta le malade ne suivait pas son régime. Toute cette observation recueillie avec tant de soin par Falta n'a donc aucune valeur pour démontrer les insulino-résistances.

N.-B. — Falta dans le cas signalé ne semble pas incriminer l'hypophyse comme le font d'ailleurs certains auteurs qui ont repris cette observation.

OBSERVATION DE STRAUSS.

Malade de 56 ans, père diabétique (le seul dans sa famille). A 32 ans, syphilis, gêne précordiale fréquente devenant plus rare. Diabétique depuis 25 ans. N'a commencé à se soigner que depuis quelques années.

La glycosurie a progressé jusqu'à 6 %. De temps en temps on a constaté la présence d'acétone et d'acide diacétique. Depuis ce moment le malade s'est fatigué, amaigrissement, depuis quelques semaines sensation de doigt mort.

Examen. — Malade de structure moyenne, hypoalimé. Exophtalmie bilatérale. Les bruits du cœur ne sont pas clairs, limites élargies. Arythmie respiratoire T. A. 140/80. Poumons, abdomen = 0.

Diurèse de 2 litres, avec 5,8 % de sucre (soit 116 gr. par 24 h.) acétone et acide diacétique en petite quantité.

Les pupilles sont déformées, convergence bonne, réactions à la lumière à peu près bonnes. Réflexes patellaires et achilléens abolis. Les jambes et les cuisses sont froides (on ne sent plus le pouls artériel en dessous du genou).

Le lendemain de son entrée, 3000 cc. d'urine, 5,2 % de sucre (soit 126 gr. par 24 h.) acétone, acide diacétique en petite quantité, glycémie, 0,221 mgr. %.

Le régime sévère fait tomber la glycosurie à 1,7 %, urines 1500 cc. (glycosurie par 24 h. 25 gr. 50).

4 mars. — On commence le traitement par l'insuline avec 30 unités par jour. Tout d'abord, l'effet est insignifiant. On a un abaissement de la glycosurie à 0,8 % avec 1500 cc. d'urine puis très vite on a une nouvelle élévation à 1 gr.

1 g. 7 % quoique la dose d'insuline eut été portée à partir du 17 mars à 40 unités par jour. On n'a observé la disparition du sucre qu'un jour de fièvre après injection de Salvarsan.

Le 20 mars, nouvelle élévation de la glycosurie de 1 à 2,60 % bien que la dose d'insuline ait été portée à 50-60 unités. La glycémie était de 0,234 mgr. %. L'acétone et l'acide diacétique ont complètement disparu à partir du 1^{er} mai avec une glycosurie de 17 %. La faible dose de 0,8 % a été observée presque constante pendant le jour où le régime comprenait des légumes et des œufs. Parfois certains jours où le régime était composé de légumes et de graisses.

Le malade était traité à part le régime et l'insuline par IK et au début par le Salvarsan.

Dans cette observation il nous semble que c'est encore l'inobédience du sujet qui doit être rendue responsable de cet échec partiel de l'insuline. L'échec est partiel ici parce que malgré tout on a fait baisser la glycosurie mais cependant on n'a pas pu la faire disparaître. Le sujet n'a pas suivi son régime il est facile de s'en rendre compte. En effet l'auteur nous dit : Un seul jour de fièvre on n'a pas eu de sucre. Il est probable que ce jour-là l'appétit étant moins vif la glucosurie en a été favorablement influencée.

Voici *in extenso* les observations sur lesquelles Mauriac et Aubertin se basent pour affirmer l'existence de diabètes réfractaires à l'insuline.

OBSERVATION I

Nous avons eu l'occasion de suivre pendant 8 mois une femme atteinte depuis 1 an d'un ulcère de l'estomac avec hypersécrétion et qui 15 jours seulement avant son entrée à l'hôpital commença à éprouver une soif intense et de la pollakiurie permettant de dépister un diabète.

Bien que traitée d'une manière continuelle par 40, 60, 80 unités d'insuline et soumise à des régimes qui ne contenaient jamais plus de 50 gr. et par moment ne renfermaient que 30 gr. d'hydrate de carbone pour une teneur en protéines de 40 à 60 gr. et de graisses de moins de 100 gr. Cette malade présentait une glycosurie qui ne fut jamais inférieure à 150 gr. par 24 heures et atteignit par moment 500 gr. et son acétonurie varia de 0 gr. 50 à 8 gr. La glycémie qui était au début de plus de 4 gr. ne descendit pas au-dessous de 3 gr. 85 et cependant 3 jours de jeûne suffirent à faire tomber la glycosurie à 2 gr. 40 et l'acétonurie à 0 gr. 87.

L'insuline d'ailleurs n'était pas totalement inactive chez cette diabétique puisqu'à un moment donné la malade, qui présentait une glycosurie de 259 gr. et une acétonurie de 6 gr. 16 tomba dans le coma pour n'avoir pas reçu pendant un jour sa part d'insuline.

L'action de l'extrait pancréatique chez cette femme était donc très diminuée mais non pas supprimée. Ce qui le prouve c'est qu'elle commençait à sortir de son coma après avoir reçu des doses énormes d'insuline au moment où sa famille affolée l'emmena chez elle. La malade est actuellement relativement bien portante et subit le traitement par l'insuline.

OBSERVATION II

Femme atteinte de diabète consomptif qui fut soumise à l'insuline en octobre 1925 alors qu'elle était dans un état désespéré et éliminait encore du sucre après plusieurs jours de jeûne, ce qui indique que sa tolérance aux hydrates de carbone était nulle. Soumise régulièrement à un régime fixe de 60 gr. d'hydrates de carbone, 57 gr. de protéines, 180 gr. de graisses et à 2 injections par jour de 20 unités d'insuline chacune, elle se maintint pendant 8 mois dans un parfait état de santé. Pendant toute cette période la glycosurie qui atteignait autrefois 400 gr. et l'acétominurie qui était de 3 gr. 50 avaient disparu complètement et la glycémie naguère de plus de 4 gr. était redevenue normale.

17 mai 1925. — Elle surveillait un bébé qui tomba de sa voiture et elle ressentit une émotion violente. Ce choc eut-il chez cette femme une répercussion sur l'état diabétique rendu latent jusque-là grâce à l'insuline ? il est difficile de le dire. Toujours est-il que ce jour-là la glycosurie fut de 100 gr. et l'acétonurie de 4 gr. 29. Pendant plus d'un mois elle élimina constamment dans ses urines 60 gr. de glucose environ (ce qui correspondait à peu près à la teneur en hydrates de carbone de son régime) et 4 gr. de corps acétoniques.

Peu à peu ces symptômes s'améliorent et actuellement depuis 4 mois ils ont complètement disparu. Pendant toute cette période la malade n'avait rien changé ni à ses doses d'insuline, ni à son régime qu'elle suit très régulièrement.

Dans l'observation I, la première chose qui nous frappe et d'ailleurs les auteurs en conviennent eux-mêmes. C'est que l'insuline n'est pas totalement inactive puisque sa suppression momentanée a dès le lendemain amené l'apparition du coma.

En second lieu comment admettre qu'une personne absorbant 30 gr. d'hydrates de carbone avec 60 unités d'insuline puisse émettre par 24 heures 500 gr. de sucre sans perdre de poids ? Il est évident que le sucre éliminé provient d'un endroit quelconque. Il ne vient pas du régime, il ne vient pas de l'organisme il a donc été pris en dehors du régime.

D'ailleurs enfin et c'est le troisième point sur lequel nous voulons insister. Comment avec le même régime et la même quantité d'insuline les auteurs auraient-ils pu enregistrer des variations brusques de la glycosurie entre 150 et 500 gr. et de l'acétonurie entre 0,5 et 8 gr. ?

Evidemment ces variations énormes confirment encore ce que nous avançons tout à l'heure la malade ne suivait pas son régime. Il ne peut donc pas être question ici de diabète réfractaire.

L'observation II a pour nous moins de valeur. La malade vivant chez elle et échappant par conséquent à toute surveillance.

Il est possible que son diabète se soit passagèrement aggravé mais en tout cas il ne saurait être question ici de diabète réfractaire à l'action de l'insuline.

B) Quantités d'insuline trop faibles.

Il faut donner des doses d'insuline suffisantes. — Aujourd'hui ce précepte est universellement admis. On ne redoute plus les accidents d'hypoglycémie avec autant d'effroi que naguère car on sait que l'absorption rapide d'hydrates de carbone met fin aux symptômes inquiétants.

Au début certains échecs proviennent certainement de ce qu'on ignorait la puissance exacte de l'arme dont on se servait et que par conséquent on était trop circonspects. Nous ne voulons pour exemple que l'observation suivante publiée par MM. Widal, Abrami, Weil et Laudat. Reconnaissons tout d'abord qu'elle fut publiée uniquement pour montrer la dissociation de l'action de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie. Si nous la reprenons aujourd'hui, c'est que certains auteurs s'en étaient emparés avant nous.

Malade atteint de diabète bronzé et qui maintenu à un régime de 2200 calories (H de c 150 gr. — albumine 120 gr. — graisse 100 gr.) excréta de 150 à 200 gr. de sucre et 8 gr. 60 à 1 gr. d'acétone. La glycémie à jeun était de 3 gr. 74.

A ce moment on lui injecte 20 unités d'insuline pendant 14 jours, la glycémie et la glycosurie restent stationnaires. L'acétone tombe à 0,14. Pour abaisser la glycosurie il fallut doubler la dose et la porter à 40 unités. La glycosurie cependant ne disparut pas entièrement

A la lecture de cette observation nous sommes étonnés qu'on ait pu parler d'insulino-résistance à propos de ce malade. Comment 40 unités d'insuline auraient-elles pu ramener la glycosurie de 150 gr. à 0 ? C'eut été donner à ce médicament une puissance qu'il n'a pas. Nous l'avons en effet dit plus haut 1 unité métabolise 1 gr. d'hydrate de carbone.

Il faut connaître la capacité d'utilisation d'H de C par unité. — Dans l'observation suivante publiée par M. Chabrol nous verrons qu'on incrimine à tort l'action de l'insuline et que celle-ci en réalité avait rempli le rôle qu'on aurait dû attendre d'elle. « Le diabète chez notre malade, dit-il, a été reconnu en 1912.

Il présentait une glycosurie de 200 gr. par 24 heures ; il avait maigri de 15 kgr. en un an.

En 1923 la glycémie à jeun était de 3 gr. 60. On avait trouvé de l'acétone et de l'acide diacétique dans ses urines. Il avait une polyurie abondante. En même temps, il présentait une cirrhose hypertrophique. Le bord inférieur du foie, de consistance ligneuse descendait à 4 travers de doigt au-dessous du gril costal. La mensuration du foie donnait sur la ligne mamelonnaire une hauteur de 20 centimètres. La rate n'était ni palpable, ni percevable. Il n'y avait pas de symptôme d'hypertension portale ; on notait de plus une pigmentation siégeant à la face dorsale des mains, au visage et au cou, on a institué alors le traitement par l'insuline.

Première semaine.

Insuline	40 unités
Hydrates de carbone	100 gr.
Les urines persistent	3 litres
Le sucre ne diminue pas	150 à 200 gr.
L'acétone persiste	0,90

Deuxième semaine.

Insulyl Roussel 8 cmc.	105 U. $\frac{1}{2}$
Hydrate de carbone	100 gr.
Poids augmente de 2 kilos.	
Pas de modification des symptômes urinaires.	

Troisième semaine.

Insulyl Roussel 10 cc.	133 U. $\frac{3}{4}$
Hydrate de carbone	100 gr.
Urines	1500
Sucre	50 gr.
Acétone	0

On constate en comparant les résultats obtenus la troisième semaine du traitement à ceux obtenus la première semaine que 93 unités ont abaissé la glycosurie de 100 gr. Les autres symptômes se sont aussi améliorés.

L'insuline ici a eu sa pleine action et on est mal venu en présence d'un tel cas de parler d'insulino-résistance. Cette observation au contraire pourrait être présentée comme le type de ce qu'on doit habituellement observer. Cette erreur d'interprétation est assez fréquente pour qu'on s'y arrête un peu. Elle permet d'ailleurs d'expliquer pourquoi de nombreux auteurs parlent des insulino-résistances

alors qu'en réalité les phénomènes qui se passent sont absolument normaux.

**C) Il ne faut pas prendre
une simple glycosurie
pour un diabète vrai (pancréatique).**

L'insuline vient se substituer à un pancréas déficient, il ne faut donc l'utiliser que dans le diabète vrai sous peine de courir à un échec. C'est pour cela qu'il importe de faire le diagnostic d'une glycosurie rénale ou hépatique.

Une erreur de diagnostic a pour corollaire l'échec de l'insuline.

En général le diabète est facile à reconnaître : la glycosurie, la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, l'amaigrissement sont en effet des éléments qui manquent rarement plus ou moins discrets, plus ou moins groupés.

A côté de ces signes cliniques l'épreuve d'hyperglycémie donne des signes de certitude. Elle a d'ailleurs rapidement acquis en clinique une importance considérable grâce aux incontestables services qu'elle a déjà rendu. Cependant pour pratiquer correctement cette épreuve il faut avoir sous la main un laboratoire et un personnel bien entraîné.

Aussi bien souvent le médecin qui a été amené à pratiquer un examen d'urine se contente d'un résultat positif pour qualifier son client de diabétique et le traiter comme tel.

Si dans la plupart des cas cette façon d'opérer donne de bons résultats et permet d'appliquer le traitement convenable il ne faut pas oublier qu'elle peut conduire à l'erreur de diagnostic. C'est ainsi qu'on a pris des diabètes rénaux et des glycosuries hépatiques pour des diabètes vrais.

Diabète rénaux. — Les diabètes rénaux sont des faits assez rares qui s'expliquent par une hyperméabilité du rein au glycosé. Dans tous ces cas de diabètes rénaux l'action de l'insuline a été insignifiante pour ne pas dire nulle. Moracchini en a cité un cas. Umber et Rosemberg sur leurs 13 cas de glycosurie sans hyperglycémie doivent compter un bon nombre de diabètes rénaux.

Il ressort de leur étude que l'insuline est sans action. On a d'ailleurs essayé de les assimiler au diabète vrai pour accréditer l'hypothèse des insulino-résistances ; mais Umberg et Rosenberg faisaient justice de cette assertion et ils disaient : « Il y aurait donc dans cette action de l'insuline sur la glycosurie un moyen pratique de différencier un diabète vrai « diabète insulaire » du diabète dit rénal et des glycosuries non diabétiques. »

La glycosurie hépatique. — Survenant par exemple chez un ancien obèse dont la cellule hépatique est malade rentre elle aussi dans la catégorie des glycosuries sur lesquelles l'insuline est sans effet. Le régime qui habituellement a une grosse influence sur la glycosurie des diabétiques demeure ici sans action. Bien mieux il semble affecter l'état

général. Si l'on reconnaît son erreur on sera étonné de voir combien un malade jusqu'alors impossible à améliorer tirera profit d'un régime lacto-végétarien et d'une cure de Vichy.

A côté de ces grandes causes d'échec il est *des faits de moindre importance* qui peuvent fausser les résultats et amener le médecin à suspecter une insulino-résistance. Joslin dans la dernière édition de son « *treatement of diabetes* » y insiste particulièrement. Parmi toutes les causes invoquées par lui nous ne retiendrons que la mauvaise résorption de l'insuline. Les injections répétées peuvent amener une induration de la région et si l'on ne fait pas les piqûres ailleurs on arrive à ne plus avoir de résorption du produit. Dans ces conditions les doses injectées sont sans action.

Ce détail de technique méritait une mention spéciale bien qu'en général les insulines dont nous faisons usage et l'endopancrine en particulier s'absorbent très facilement et très rapidement sans laisser la moindre induration.

Nous avons essayé de mettre en lumière les éléments qui dans un diabète vrai, non compliqué pouvaient entrer en ligne de compte pour nous tromper et faire germer l'hypothèse des diabètes insulino-résistants. Nous allons maintenant envisager les diabètes associés, soit à une maladie infectieuse, soit à une insuffisance glandulaire et nous essaierons de prouver que là encore il n'y a pas de diabète réfractaire à l'action de l'insuline.

2° Les diabètes associés ne sont pas insulino-résistants. Ce sont des diabètes aggravés.

C'est dans ces diabètes associés à une infection, à un trouble hépatique ou thyroïdien qu'on a puisé le plus grand nombre de ces cas de diabètes étiquetés réfractaires à l'insuline.

Nous allons essayer, à la lumière des faits, de voir si nous avons bien affaire à une insulino-résistance ou si ces infections, ces insuffisances glandulaires ne viennent pas compliquer le diabète.

A) Diabète et infection

Diabète et infection. — Tout le monde admet aujourd'hui que les infections sont plus fréquentes chez les diabétiques que chez les sujets normaux et qu'elles revêtent un caractère de gravité particulier.

Par contre on ne s'est pas toujours entendu sur l'action des infections sur le diabète. Il y a quelques années encore certains auteurs admettaient la guérison possible du diabète par une maladie infectieuse. D'autres croyaient à la guérison du diabète

par la tuberculose. Cette opinion tenait à une confusion entre la glucosurie et le diabète. La glucosurie diminue en effet dans certains cas parceque l'infection entrave l'alimentation du diabétique. Mais en réalité et aujourd'hui tout le monde est de cet avis l'infection aggrave le diabète. Cette aggravation ne porte d'ailleurs pas seulement sur le trouble glycorégulateur ; elle se traduit aussi par une apparition ou une augmentation de l'acidose ; augmentation surtout dangereuse chez les diabétiques avec dénutrition car elle peut les mener au coma. Une infection survenant chez un diabétique bénin peut le faire passer rapidement dans la forme grave de la maladie. *Les infections aggravent donc le diabète* et l'on connaît à cet égard le danger des suppurations locales : abcès, phlegmon, anthrax.

Chez les malades soumis à l'action de l'insuline et subissant une infection secondaire on a été étonné de la réapparition du sucre dans les urines. On a donc pensé à une insulino-résistance due à l'infection.

La réalité est tout autre. Un malade est équilibré avec une certaine quantité d'hydrate de carbone apportée par son régime et une certaine quantité d'insuline. Tout va très bien. Survient une infection qui aggrave le diabète et la glycosurie va réapparaître. C'est un fait qu'on doit prévoir lorsqu'on soigne un diabétique. Il faut être armé et redoubler les doses d'insuline. C'est le seul moyen de faire disparaître le sucre et de se rendre maître

d'un diabète qui en serait rapidement arrivé à la phase de coma

Des doses considérables sont parfois nécessaires pour enrayer la glycosurie mais il ne faut pas désarmer et l'on est sûr d'arriver au résultat cherché.

Si l'on est en présence d'une suppuration locale, il ne faut pas craindre, comme le font certains chirurgiens, d'intervenir. Il faut agir rapidement et énergiquement et l'on sera étonné souvent de voir la glycosurie disparaître en même temps que la collection est vidée et alors que les symptômes généraux (température, céphalie) présentent encore.

Voici plusieurs observations prouvant combien l'insuline agit fortement dans ces cas d'infection.

Un malade atteint de diabète avec dénutrition et acidose fait appeler M. le professeur Labbé il y a quelques temps, à l'occasion d'un coma diabétique causé par l'évolution d'un énorme anthrax de la nuque. L'anthrax avait débuté, huit jours auparavant, on l'avait traité localement mais on ne s'était pas occupé du diabète et des réactions urinaires, en sorte que dans le laps d'une semaine une forte poussée d'acidose s'était produite. Le coma était complet, typique, les réactions urinaires de cetoses intenses. La cure d'insuline qui fut instituée aussitôt eut un effet rapide. Au bout de 12 heures le coma était guéri. Dans la suite, la cure d'insuline continuée énergiquement faisait disparaître l'acidose et la glycosurie et l'anthrax guérissait peu

à peu. Une suppuration profonde de la cuisse retardait encore la guérison. Un abcès qui était énorme ayant été ouvert, la guérison fut complète.

La grippe simple peut, elle aussi provoquer une poussée évolutive dans un cas de diabète grave et conduire au coma. Nous avons pu l'hiver dernier l'observer chez un grand nombre de nos diabétiques qui à cette occasion se sont trouvés fortement menacés. Certains d'entre eux n'ont certainement résisté que grâce à une augmentation de la dose d'insuline.

L'observation suivante diabète avec suppuration montre combien l'insuline a été active.

Diabète sans acétonurie. Dénutrition azotée.

Suppuration. Poussée d'acidose.

Intervention chirurgicale.

Gilb. Defret..., 49 ans, est atteint depuis 14 ans d'un diabète sans dénutrition azotée, ni acidose. Cet homme a été fortement obèse et a pesé 107 kgrs; Après le diabète son poids a baissé peu à peu à 90 kg. Aucun traitement sérieux n'a été suivi. La glycosurie de 36 gr. au début a été en augmentant peu à peu jusqu'à 80 gr.

Juillet 1927. — Sur le bord interne du gros orteil gauche se produit une excoriation qui s'étend, suppure, et oblige le malade à s'aliter.

6 octobre. — Le sujet est amené dans le service avec une fièvre à 39 et une suppuration d'aspect gangréneux remon-

tant jusqu'au genou. La glycosurie est de 80 gr. La réaction de Gerhardts est très intense.

La perméabilité artérielle, jugée par la mesure des oscillations, est complète, au niveau du coup de pied.

Nous essayons d'abord de désucrier le malade par une cure de légumes verts et des injections d'insuline à la dose de 40, puis 80 unités; n'y parvenant pas, nous injectons le 9 octobre, 320 unités d'insuline et nous obtenons enfin la disparition de la glycosurie et de l'acidose.

Comme la suppuration est trop avancée pour guérir médicalement, nous faisons passer le malade en chirurgie.

10 octobre. — La jambe est amputée immédiatement au-dessous du genou; un drain est laissé dans le moignon.

11 octobre. — Le malade est ramené dans mon service. Malheureusement, il n'a pas reçu d'insuline pendant 2 jours et la glycosurie et l'acidose se sont reproduites. Nous reprenons aussitôt le traitement avec 280 unités d'insuline les deux premiers jours et un régime à base de lait et de légumes fournissant 47 gr. d'hydrocarbures.

13 octobre. — La glycosurie est de 16 gr 98; l'excrétion de corps acétoniques 17 g 98. La température est remontée deux jours après l'opération et oscille entre 38° et 39°. La plaie suppure et se rouvre.

Un traitement par l'insuline à la dose de 140 à 160 unités par jour, réduit peu à peu la glycosurie et l'acidose.

23 octobre. — Avec 120 unités d'insuline, on obtient la cessation de la glycosurie et de l'acidose; on continue le même traitement par 120 unités d'insuline, cependant que peu à peu le régime est élargi et porté à 83 gr. d'hydrates de carbone préformés.

La suppuration et la fièvre continuant, le malade est renvoyé en chirurgie où le 28 octobre l'amputation de la cuisse est pratiquée au tiers inférieur. Ce jour-là la diacéturie reparait.

On le ramène le lendemain dans le service où grâce à un régime réduit (55 gr. d'hydrates de carbone préformés) et à l'injection de 120 unités d'insuline, on le maintient sans glycosurie et sans acidose.

Les premiers jours, la plaie s'est rouverte partiellement et a suppuré, la température s'est élevée, nous craignions une extension nouvelle de l'infection.

Cependant à partir du 6 novembre, une amélioration remarquable se produit. La température tombe à 37,5. La suppuration cesse et la plaie opératoire commence à se cicatriser. La dose d'insuline est abaissée à 40 unités ; le régime est porté à 70 gr. d'hydrates de carbone préformés. La glycosurie cependant et l'acidose disparaissent définitivement.

22 novembre. — L'insuline est ramenée à 20 unités.

3 décembre. — A 10 unités — le 7 décembre elle est entièrement supprimée. En même temps le régime est augmenté, les hydrates de carbone préformés sont portés à 90 gr.

Pendant ce temps la plaie se cicatrise peu à peu et la température revient à la normale.

Nous retiendrons d'une part le résultat magnifique obtenu grâce à l'insuline. Il y a quelques années seulement ce malade n'aurait pas pu échapper au coma et à la mort. D'autre part, il nous a

fallu des doses considérables pour arriver à ce résultat. Ce fait a été observé au cours de toutes les infections et c'est un des arguments les plus souvent cités par les défenseurs de l'insulino-résistance.

Nous croyons qu'il ne faut point incriminer l'insuline mais qu'il est beaucoup plus simple et rationnel de penser à une *aggravation du diabète*.

Cette aggravation a d'ailleurs été prouvée par le P^r Marcel Labbé chez un diabétique atteint de fièvre typhoïde il a vu la capacité d'utilisation hydrocarbone s'abaisser progressivement. Elle passa à 60, 45, 15 gr. Un an plus tard elle était remontée à 150 gr. Cet abaissement passager de la tolérance traduit bien l'aggravation momentanée du diabète sous l'influence des infections.

MM. Labbé, Boulin et Gravila au cours des maladies infectieuses ont recherché s'il n'existait pas de troubles de la glycorégulation. Grâce à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée ils ont démontré qu'il existait un trouble constant et intense de la glycorégulation. Celui-ci est à son maximum pendant la période fébrile de la maladie. Il ne disparaît pas au moment de la défervescence mais deux mois environ après la guérison de la maladie.

Les études d'Achard et Ribot, de Rouillard, de Liefman et Stern ont abouti à des résultats analogues.

Les intoxications ont une action aggravante qui peut être rapprochée de celle des infections. On

sait en effet combien l'anesthésie est redoutée pour un diabétique.

La constipation, infection discrète se comporte souvent comme une infection plus intense. Elle s'accompagne d'une augmentation de la glycosurie. C'est un facteur auquel on ne pense pas assez souvent en face d'une glycosurie rebelle et c'est pour cela que nous insistons sur ce point.

Nous avons remarqué bien souvent chez un diabétique l'effet bienfaisant d'un simple lavement évacuateur sur la glycosurie.

L'exemple de Le Tall... est lui aussi bien caractéristique. Malgré un régime sévère et des doses d'insuline variant entre 40 et 60, il présentait une glycosurie tenace et abondante.

Dans ces conditions nous le soupçonnerions fort, malgré ses dénégations, de ne pas suivre son régime.

Un jour, au cours d'un interrogatoire, il nous dit être fortement constipé. Nous lui prescrivons donc un simple lavement évacuateur et nous fûmes surpris le lendemain de ne constater que quelques traces de sucre dans les urines.

A différentes reprises pendant le séjour de ce malade à l'hôpital nous avons pu constater l'influence de la constipation sur sa glycosurie.

Les infections quelles qu'elles soient ne rendent pas les diabètes réfractaires à l'action de l'insuline. Les infections aggravent le diabète et nécessitent des doses plus considérables d'insuline tant pour éviter le coma que pour faire disparaître la glycosurie.

B) Diabète et cirrhoses.

Diabète avec acidose.

Cirrhose hypertrophique avec ascite.

Pigmentation bronzée.

Ethylisme.

Mme R..., ménagère, est amenée à la Pitié dans le sub-coma le 9 mars 1928.

A la consultation du Professeur Labbé où elle s'était présentée 2 jours auparavant on avait noté les particularités suivantes :

Pigmentation particulière du visage s'étendant sur le tronc et les membres. Aspect bronzé sur lequel se détachent, en outre, de multiples « taches de rousseur » banales. Les face interne des joues ne porte aucune trace de pigmentation.

Le foie est notablement augmenté de volume, non douloureux à la pression, débordant les fausses côtes de deux travers de doigts ; sa surface est lisse, sa consistance est dure.

La rate est perceptible sur un travers de main.

Le cœur et les poumons paraissent normaux.

Les urines contiennent du sucre et des corps acétoniques en abondance.

7 mars. — La malade est donc mise à un régime sévère, on lui prescrit de plus l'injection de 20 unités d'endopancrine par jour.

9 mars. — A 11 h. 30 Mme R... entre salle Potain dans

un état subcomateux net. La respiration est difficile, bruyante. L'auscultation, difficile, ne montre rien d'anormal.

Le visage est cyanosé, couvert de sueurs froides. Les extrémités sont refroidies.

Le pouls est accéléré (110 pulsations à la minute) ; la tension artérielle est basse : 11-8.

Les urines immédiatement examinées, montrent :

Réaction à la liqueur de Fehling	Réaction de Gerhardt	Réaction de Legal
+++	+++	++

Une réserve alcaline du sang pratiquée immédiatement donne 37 volumes de CO² pour 100 de plasma.

On met en train aussitôt une thérapeutique active dont voici le détail.

Le 9 mai :			
11 h. 30		1 cc. endopancrine et 20 gr. de sucre.	Cette première injection est faite intraveineuse étant donné l'état alarmant de la malade à l'entrée.
12 h. 30		1 cc. endopancrine et 100 gr. de lait.	
14 heures	Glucose + Legal +++ Gerhardt +	1 cc. endopancrine et 100 gr. de lait.	Injection sous-cutanée comme les suivantes.
16 heures		1 cc. endopancrine et 30 gr. bouillie d'avoine.	
18 heures	Glucose + Legal ++	1 cc. endopancrine et 30 gr. bouillie d'avoine.	Vers 22 h. 30, petit malaise.
20 heures	Glucose : traces. Legal + Gerhardt faible.	1 cc. endopancrine et 30 gr. bouillie d'avoine.	
22 heures	Glucose 0 Legal 0 Gerhardt 0	Pas d'endopancrine, 100 gr. de lait.	

10 mars. — Notre malade reçoit au cours de la journée 6 cc. d'endopancrine et 111 gr. 57 d'hydrates de carbone totaux.

1 heure	Glucose 0 Legal 0 Gerhardt 0	Pas d'endopancrine	
4 heures	Glucose 0 Legal 0 Gerhardt +	1 cc. endopancrine et 150 gr. de lait	
7 heures	Glucose : traces Legal ++ Gerhardt +	1 cc. endopancrine et 200 gr. café	
9 h. 30		200 gr. de lait.	Malaise léger.
12 heures	Glucose 0 Legal + Gerhardt +	1 cc. endopancrine et 15 gr. de beurre.	
16 h. 30		30 gr. farine avoine. Pas d'endopancrine.	
17 h. 30	Glucose : traces Legal + Gerhardt +	1 cc. endopancrine et 600 gr. lég. verts. 15 gr. de beurre.	
23 heures	Glucose 0 Legal : traces Gerhardt 0	1 cc. endopancrine et 200 gr. lait.	

11 mars. — L'état s'améliore sensiblement. On en profite pour compléter l'examen.

Les réflexes rotuliens et achilléens existent mais sont faibles.

L'interrogatoire révèle des antécédents éthyliques nets avec, la nuit, des cauchemars apparus depuis peu.

Le Wassermann est négatif.

12 mars. — La malade reçoit 5 cc. 1/2 d'endopancrine et 183 gr. 95 d'hydrates de carbone totaux.

13 mars. — Le poids est de 38 kgr. 500. Il y a une réelle amélioration et du reste les malaises disparaissent les jours suivants. La malade dont le régime comprend alors 188 gr. 95 d'hydrates de carbone totaux continue à recevoir quotidiennement 5 cc. 1/2 d'endopancrine en 5 piqûres.

18 mars. — La quantité d'insuline injectée est ramenée à

2 cc. 1/2 d'endopancrine en trois injections (7 heures, 11 heures, 17 heures).

L'état de la malade s'améliore, elle pèse 42 kgr. Dans la soirée on note cependant un œdème malléolaire bilatéral œdème blanc prenant le godet et brusquement à 19 h. 30, c'est-à-dire 2 h. 1/2 après la troisième piqûre la malade fait un malaise ; elle absorbe immédiatement 20 gr. de sucre. Malgré tout le malaise persiste 55 minutes.

Au cours de la nuit, la malade est prise de diarrhée et le lendemain matin l'analyse des urines révèle 6 gr. 24 pour 24 heures.

20 mars. — Les urines contiennent 4 gr. 82 de sucre. La malade a pris 3 kgr. 500 en 2 jours (45 kgr. 500) et lors de la visite on remarque son abdomen légèrement distendu, contenant une ascite libre. Le tour de l'abdomen est alors de 77 cm. Le foie toujours gros, dur, déborde les fausses cotes de 2 travers de doigt, comme le jour de l'entrée à l'hôpital.

L'ascite augmente progressivement et le tour de l'abdomen est de 88 centimètres le 28 mars.

Le régime inchangé depuis le 18 mars comprend alors :

Lait	500 gr.
Café	200 gr.
Vin.....	200 gr.
Bouillon de légumes	1.000 gr.
Viande.....	25 gr.
Pommes de terre	100 gr.
Légumes verts	800 gr.
Beurre et huile	60 gr.
Fromage	50 gr.
Un pain de gluten	20 gr.

Le malade reçoit chaque jour 2 cc. 1/2 d'endopancrine.

28 mars — Mme R... pèse 51 kgr. 500 ayant augmenté de 6 kgr. depuis le 20.

Elle s'est mise au régime déchloruré et dès le lendemain l'ascite diminue : le tour de l'abdomen est de 86 cm. le foie n'a varié ni de volume, ni de consistance.

Les jours suivants l'ascite diminue encore, de même le tour de l'abdomen qui passe successivement à 84 cm. le 2 avril, 83 cm. le 4 avril et 80 le 11 avril. La malade reçoit toujours 2 cc. 1/2 d'endopanéline du 11 au 24 avril la circonférence oscille entre 80 et 77 cm. La malade ne reçoit plus que 1 cm³ 1/2 d'endopancrine et les urines ne contiennent plus de sucre. Après être restée du 24 avril au 1^{er} mai à la dose de 1 cc. d'endopancrine elle se voit supprimer totalement ses piqûres d'insuline.

Le 2 mai, son régime est composé de :

Lait	500 gr.
Café	200 gr.
Vin.....	200 gr.
Bouillon de légumes	1.000 gr.
Viande.....	50 gr.
Œuf	N° 1
Pommes de terre	200 gr.
Légumes verts	600 gr.
Beurre et huile	60 gr.
Fromage	60 gr.
2 pains de gluten	40 gr.

Dans ces conditions le sucre réapparaît bientôt (68 gr. 75 le 6 mai, date à laquelle la malade fait une lymphangite de la jambe droite.

9 mai. — Un examen de laboratoire révèle dans les urines :

Glucose	37 gr. 27
Legal	faiblement positif
Gerhardt	0
Urobiline.....	+ + +
Pigments biliaires	0
Sels biliaires	0
Albumine	0

De nouveau, le 13 mai, la malade est remise à l'insuline recevant 1 cc. d'endopancrine par jour et le 16 mai elle n'a plus de sucre.

Mme R... sort le 20 mai ; le foie reste gros, le tour d'abdomen est de 76 cm. et le poids de 43 kgr. 600.

La malade continue à se faire chez elle 1 cc. d'endopancrine, analyse elle-même, ses urines, son régime est celui du 2 mai auquel on a retiré 50 gr. de pomme de terre.

Diabète sans acidose.

Cirrhose hypertrophique.

Ascite.

Pas d'éthylisme ni de syphilis.

Gr..., 35 ans. Entre salle Rabelais le 12 janvier 1929. Ce malade entre parce qu'il constate une augmentation de volume de son ventre et parce qu'il présente de la glycosurie. C'est en 1925 que pour la première fois un examen d'urine fortuit permit de déceler la présence de sucre dans les urines : 300 grammes par 24 heures. Traitée, alors, la glycosurie aurait légèrement baissé.

Depuis 1925, le sujet maigrit beaucoup passant de 74 kgr. à 58 kg. Cette perte de 16 kg. n'a jamais été accompagnée d'acidose, le malade faisant examiner souvent ses urines.

En avril 1928. Il entre à Lariboisière parce qu'il a vu son ventre augmenter de volume. Bien qu'un Wassermann fut négatif, on lui fait cependant des injections de cyanure de mercure et de stovarsol qui lui permettent de sortir au bout de 46 jours très amélioré.

Décembre 1928. — Les symptômes abdominaux constatés précédemment réapparaissent, le malade sent que ses forces diminuent et il entre dans le service.

Examen. — A l'entrée, on note une augmentation de volume de l'abdomen qui est tendu. Il n'y a pas de circulation veineuse collatérale, par contre, il y a de l'ascite vérifiée par une ponction exploratrice qui permet de retirer un liquide séro-fibrineux sans réaction inflammatoire.

Le foie déborde de 4 travers de doigts les fausses-côtes. La limite supérieure est dans le sixième espace.

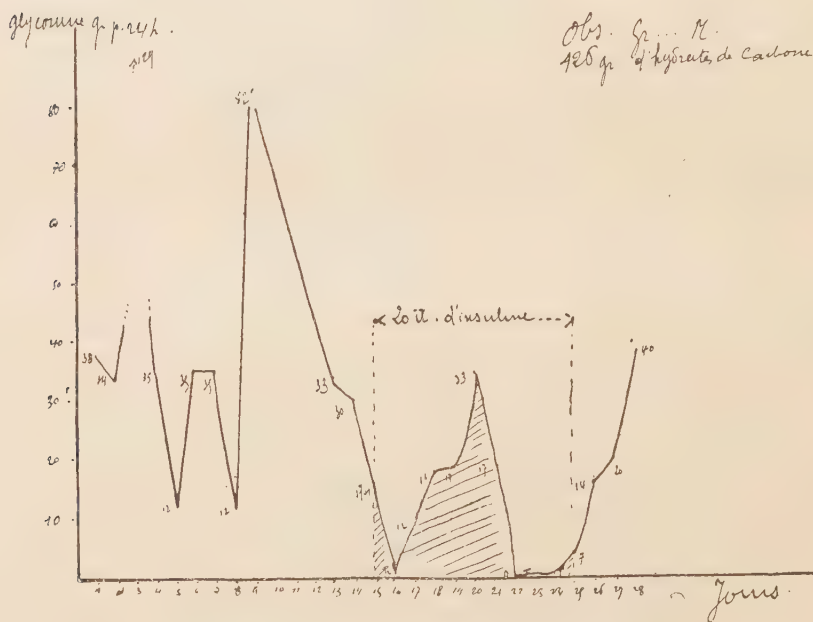
La rate est palpable et légèrement douloureuse. Aucun stigmate de spécificité et d'éthylisme.

L'examen des urines pratiqué à l'entrée montre :

Glycosurie.....	+
Acétone	0
Albumine	0
Urobiline.....	+ + +
Pigments.....	0
Sels biliaires	0
N urée	71,6 %
N total	
N (NH ³)	12,04 %
N total	

Nous avons alors donné au malade un régime fixe contenant 123 grammes d'hydrates de carbone préformés afin de stabiliser sa glycosurie. Bien que le malade ne suivît point

son régime strictement, nous lui avons donné 1 cm³ d'endo-pancrine : 20 unités le 15 février quand nous avons jugé que sa glycosurie était stabilisée aux environs de 30 gr. par 24 heures. Nous avons noté le jour même une chute importante de la glycosurie qui est tombée à 17 gr. Le lendemain, nous avons seulement des traces de sucre. Au bout de 10 jours nous avons supprimé l'insuline et la glycosurie est remontée progressivement au point de départ. Nous nous proposons dans un deuxième temps de reprendre le traitement insulinique quand le malade est sorti de l'hôpital.



De l'étude des observations précédentes, il ressort que nous sommes arrivés à faire disparaître le sucre par le régime et l'insuline chez des diabétiques présentant aussi une insuffisance hépatique.

Nous avons obtenu cette disparition dans tous les cas.

De plus, dans la première de nos observations, nous sommes parvenus à sortir du coma notre malade avec 120 unités d'insuline.

Dans la dernière observation enfin, l'étude de la courbe prouve que le malade a réagi normalement bien qu'il fût très indocile.

La moyenne du glucose éliminé pendant la période où nous le traitions par l'insuline a été de 10 grammes en effet, alors qu'avant elle était de 43 gr. par 24 heures avec exactement le même régime. Nous sommes donc en droit de dire que nous avons obtenu ici une action absolument semblable à celle observée chez les diabétiques non compliqués (20 unités métabolisant 33 gr. d'hydrates de carbone).

Si de nombreux auteurs ont enregistré l'échec du traitement insulinique chez les hépatiques atteints de diabète vrai, il est probable que l'erreur provient des causes d'ordre général que nous avons énumérées plus haut. Nous leur concéderons cependant que le traitement semble agir plus lentement lorsque la cellule hépatique est fortement lésée.

Diabète et maladie de Basedow.

L'association du diabète avec la maladie de Basedow est assez fréquente et de nombreux auteurs se sont occupés de relier ces deux maladies. Souvent

elles subissent des poussées simultanées. Nous l'avons constaté dans le service du Professeur Labbé. Fitz avait lui aussi signalé l'aggravation parallèle du goître et de l'infection diabétique.

De nombreux auteurs ont mis en lumière le rôle de l'hyperthyroïdie dans la pathogénie du trouble glycorégulateur et du diabète. Beaucoup ont vu survenir la glycosurie chez des sujets soumis à l'opothérapie thyroïdienne. Bécère chez un myxo-œdémateux, Notthaft chez un obèse, N. Noorden chez 5 obèses.

Chez l'homme et chez les animaux, l'injection sous-cutanée d'un extrait thyroïdien a donné dans les expériences de M. Labbé et P. Renault des réactions faibles mais constantes d'hyperglycémie.

D'autre part, le traitement du goître exophtalmique a paru dans certains cas avoir une certaine action sur le diabète.

Rhodenburg aurait vu la guérison du diabète survenir après thyroïdectomie partielle.

Buchanan en traitant le goître, associé au diabète, par la thyroïdectomie, constate une élévation de la tolérance pour les hydrates de carbone.

Pollak cite un cas où après application de radiothérapie la maladie de Basedow aurait été améliorée et le traitement par l'insuline se serait montré plus actif.

Quoi qu'il en soit, diabète et Basedow sont 2 maladies qui évoluant simultanément chez un même individu semblent retentir l'une sur l'autre. La ma-

ladie de Basedow aggrave le diabète. Mais la guérison de la maladie de Basedow n'entraîne pas une guérison du diabète, elle peut l'améliorer dans certains cas.

L'insuline doit-elle être employée à des doses plus élevées chez les diabétiques basedowiens ? Chez certains malades nous avons pu en faire la remarque mais de là à les considérer insulino-résistants il y a une large marge. Nous expliquons les doses élevées qu'on est obligé d'employer par une aggravation du diabète due au goître.

C'est la compréhension de ce retentissement d'une affection sur l'autre qui a d'ailleurs permis d'instituer le traitement conjugué du diabète et de la maladie de Basedow qui a donné chez certains malades des résultats vraiment extraordinaires.

Voici d'ailleurs une observation montrant la réussite merveilleuse du traitement conjugué.

Dans la seconde observation nous verrons que le traitement insulinique arrive à faire disparaître la glycosurie chez les diabétiques basedowiens comme chez les diabétiques simples.

Diabète avec acidose.

Maladie de Basedow.

Malade âgée de 52 ans. Il y a deux ans environ que la maladie de Basedow est apparue : goître, exophtalmie prononcée, tachycardie (110) tremblement, amaigrissement, métabolisme de +30 %. Presque en même temps s'est produit

le diabète avec sa polyurie et sa polydypsie. La glycosurie ne fut découverte que 6 mois plus tard. Au moment de l'entrée dans le service, la glycosurie est de 78 grammes et l'acidose est assez forte (corps acétoniques : 20 gr.).

Nous soumettons la malade à un régime mixte qui lui apporte 149 grammes d'hydrates de carbone totaux, avec lequel la glycosurie est de 90 grammes. L'excrétion des corps acétoniques est de 23 grammes en moyenne. Le métabolisme basal de + 32 %.

1° Nous instituons alors un traitement par la solution de Lugol (XL Gouttes par jour). Le goître exophtalmique est rapidement amélioré et le métabolisme basal tombe à 9 %.

Simultanément le diabète est nullement modifié. La tolérance pour les hydrates de carbone totaux qui était de 58 grammes à la période précédente est maintenant de 53 grammes.

L'excrétion des corps acétoniques reste à 23 grammes en moyenne.

2° On supprime le traitement iodé du goître exophtalmique et l'on institue un traitement du diabète par l'insuline (20 unités). Aussitôt le diabète s'améliore, la glycosurie baisse, la tolérance aux hydrates de carbone totaux monte à 109 grammes, les corps acétoniques disparaissent ; mais le métabolisme basal amélioré précédemment remonte.

3° On redonne XL Gouttes de Lugol tout en continuant à traiter le diabète par 20 unités d'insuline. Au bout de peu de temps le métabolisme basal redevient normal. La glycosurie disparaît ainsi que l'élimination des corps acétoniques. En même temps la tolérance aux hydrates de carbone continue à s'élever à 114, puis à 140 grammes.

4° Dans une dernière période enfin, nous supprimons à la fois l'ursuline et l'iode et nous voyons le métabolisme basal remonter à + 26 % et la tolérance aux hydrates de carbone totaux s'abaisser à 88 grammes.

Tableau résumant le traitement.

Iode	Insuline	Glycose	Corps acétonique	Tolérance H. C. tot.	M. B
1° 0	0	107	23	58	+32
2° Lugol 40 Gt.	0	103	23	53	+ 9
3° 0	20 U	0	0	109	+43
4° Lugol 40 Gt.	20 U	0	0	130	=
5° Lugol 40 Gt.	0	0	0	140	=
6° 0	0	0	0	88	+26

Diabète sans acidose.

Basedow.

Mme D..., âgée de 62 ans.

La malade nous apprend que c'est en 1919 qu'on s'aperçut de sa maladie de Basedow : modifications du regard (exophtalmie), tremblements et en même temps apparition du goître. On la traita par la radiothérapie et grâce à ce traitement le goître se mit à régresser, le tremblement s'atténua, seule l'exophtalmie subsista toujours aussi prononcée. Son état resta stationnaire pendant 5 ans.

En 1921. — Elle présente 2 ou 3 crises d'hyposystolie.

En mai 1927. — Elle présente une grande crise d'angine de poitrine, traitée par la digitaline et la cardibaïne. Elle guérit.

En novembre 1927. — Les premiers signes de diabète

font leur apparition. La malade a une soif intense qui l'oblige à boire beaucoup. Cette polydypsie s'accompagne d'une grosse polyurie (3 l. 500 par 24 heures). Un examen d'urine pratiqué alors n'aurait pas montré la présence de sucre et la malade n'aurait pas été mise au régime.

Janvier 1928. — La polydypsie et la polyurie persistent. La polyphagie fait son apparition. L'analyse d'urine pratiquée alors montre la présence du sucre (la malade ne peut en préciser la quantité).

20 février 1928. — Les symptômes ne s'améliorent pas elle entre dans le service du Dr Laignel-Lavastine.

A ce moment elle présentait une polyurie de 3.500 accompagnée d'une glycosurie de 187 grammes par 24 heures. Elle ne présentait dans ses urines aucune trace d'acidose.

A côté de ces signes de diabète elle avait une exophtalmie considérable, des tremblements surtout marqués à droite et de la tachycardie (110).

28 juillet 1928. — On la fait passer dans le service du professeur M. Labbé. La glycosurie était de 35 grammes et son métabolisme basal pratiqué alors était de + 57 %. On la met au traitement par la solution de Lugol (on lui donne XL Gouttes par 24 heures et on passe progressivement à 70 Gouttes). Les troubles fonctionnels s'améliorent et le métabolisme basal tombe alors à + 31 %.

En même temps avec un régime contenant 99.700 d'hydrates de carbone préformés sa glycosurie n'est nullement modifiée et persiste aux environs de 35 grammes par 24 heures.

15 août 1928. — On la met alors au traitement par l'insuline (20 unités) et rapidement le sucre disparaît.

Pendant cette période 28 juillet 1928 — 14 septembre son poids était passé de 41 kgr. à 44 kgr. 250.

Le diabète Basedowien est donc fondamentalement un diabète ordinaire, lié à l'insuffisance de sécrétion pancréatique interne comme tous les diabètes, il réagit au régime alimentaire et à l'insuline comme tous les diabètes. Cependant il se distingue du diabète pancréatique ordinaire parce qu'il évolue simultanément avec le goître exophtalmique et parce qu'il est parfois nettement moins sensible à l'action des régimes et de l'insuline.

Ceci est expliqué par ce fait que le trouble de la fonction glycogénique résulte ici non seulement de l'insuffisance de la sécrétion de l'insuline mais aussi de l'excès de sécrétion de la thyroxine.

Rosenberg a d'ailleurs montré ce fait expérimentalement chez un malade équilibré par le régime et l'insuline, l'apport de thyroxine entraîne une réapparition de la glycosurie. Celle-ci disparaît par une quantité plus grande d'insuline pour reparaitre encore si on continue l'apport de thyroxine.

Elle disparaît spontanément avec la suppression de la thyroxine.

En somme hypoinsuline associée à une hypersécrétion thyroïdienne ajoutent leurs effets pour produire dans certains cas un diabète sérieux et dans tous les cas aggravés.

D) Coma diabétique.

C'est sans aucun doute dans le coma diabétique que l'insuline a eu ses succès les plus éclatants, car elle a opéré de véritables résurrections.

On a cependant publié des observations dans lesquelles des doses considérables d'insuline n'avaient pu empêcher la mort de faire son œuvre.

A quoi tiennent ces échecs ? Pour nous, ils relèvent de deux causes :

1^o C'était un coma non diabétique ;

2^o Le malade a été amené dans un état désespéré.

Coma non diabétique. — Dans le coma survenant chez un diabétique il est facile de se tromper. A moins de causes évidentes (traumatisme), il est bien rare qu'on ne qualifie pas tout simplement un tel coma de coma diabétique. Et alors on institue un traitement énergique par l'insuline. Celle-ci détermine souvent des accidents d'intolérance mais on continue cependant. Et lorsque le malade est mort de son coma toxique, urémique, hépatique ou autre, on dit qu'il est mort de coma diabétique et on ajoute : « Nous n'avons pu malgré les doses énormes d'insuline employées le tirer de son coma diabétique. » Nous avons comme exemple l'observation suivante publiée par MM. Mouriquand, Bernheim et Mme Vincent : « L'observation que nous apportons est destinée à montrer que certains cas de diabète

grave, dont le diabète infantile est le type, évoluent d'une façon inexorable vers la terminaison fatale, malgré un traitement par l'insuline... »

P... Henri, 5 ans.

L'affection actuelle semble avoir débuté *en décembre 1924*. Amaigrissement de 2 kgr. en 2 mois, 28 gr. 50 de sucre dans les urines. Acétone en grande quantité. Les parents ont d'abord refusé le traitement, mais devant la faillite de la diététique et la progression des symptômes ils se décident à l'envoyer à l'hôpital.

6 avril 1925. — Dans la nuit qui suit son entrée à l'hôpital, l'enfant tombe dans le coma dont il est sorti grâce à une médication énergique. Amélioration de son état général.

Au début *du mois de mai*, subictère, rougeole, oreillons sans aggravation de l'état diabétique.

30 octobre 1924. — Abdomen volumineux, circulation complémentaire marquée, foie dépasse de deux travers de doigts et demi les fausses côtes. On est obligé de passer de 60 à 90 unités Beyla (la polyurie et l'acétonurie étant élevées).

22 novembre. — Amaigrissement, polyurie 4 l. Abdomen très volumineux, foie gros.

A 11 h., on trouve l'enfant inerte, les yeux excavés, le facies déshydraté, respiration type Kùsmaùl. P. 140.

On est frappé par l'hypertrophie du foie qui débordé de cinq travers de doigt le rebord costal. Bord inférieur tranchant.

Dans la journée le malade reçoit 285 unités d'insuline.

23 novembre, — L'état général s'est amélioré, on continue néanmoins l'insuline à très fortes doses (195 unités dans les 24 h.).

Urines :

Volume en 24 heures	500 cc.
Sucre, par litre.....	22 gr. 70
Acétone	traces
Acide diacétique	0

Après une bonne journée pendant laquelle l'enfant se sentit bien, il fut pris brusquement de convulsions généralisées et emmené par ses parents. Il est mort le lendemain matin bien qu'ayant reçu dans la nuit de nouvelles quantités d'insuline.

Les auteurs concluent : « Lorsque le coma s'est déclaré, des doses formidables d'insuline ont été impuissantes à empêcher la mort. C'est bien au coma diabétique que l'enfant a succombé. »

Ainsi présentée, cette observation pourrait être reprise comme argument par les auteurs admettant les diabètes réfractaires à l'insuline, et cependant si on la considère attentivement il est bien difficile d'admettre les conclusions présentées par MM. Mouriquand et Bernheim.

Comment penser que cet enfant présentait un coma diabétique, donc un coma acidosique alors que l'examen d'urines fourni par les auteurs nous dit : sucre 22 gr. 70. Acétone traces, acide diacétique : 0. A notre avis, d'après la lecture de l'observation il ressort nettement que la mort de cet

enfant doit être mise sur le compte de l'hépatite présentée par le petit malade. Si l'autopsie avait pu être pratiquée, peut-être aurait-on trouvé la clef de l'énigme ? et peut-être les auteurs n'auraient-ils pas mis cet insuccès sur le compte d'un diabète insulino-résistant ?

Le professeur Marcel Labbé a déjà publié le cas d'un diabétique mort de coma hépatique. Il a insisté sur les points qui permettaient de dire coma hépatique et non point coma diabétique.

Le malade a été amené trop tard. — Et l'insuline n'a plus aucune chance de ramener le malade à la vie. Pour éviter de voir nos diabétiques alors qu'il est trop tard, il faut bien les avertir des symptômes annonciateurs du coma ; il faut leur apprendre à faire eux-mêmes leurs réactions urinaires pour qu'ils viennent nous voir dès que les réactions d'acidose sont trop intenses. Ces diabétiques ainsi avertis seront vus à la phase de précoma et ils pourront être facilement guéris.

Le meilleur élément de pronostic pour évaluer la gravité d'un coma diabétique est donné par l'étude de la *réserve alcaline*. Celle-ci est normalement de 52 à 65 volumes de CO_2 %.

Lorsqu'elle descend à 35 volumes, le coma est curable par l'insuline.

Entre 20 et 30 volumes, le coma est sérieux. On peut encore malgré tout sauver le malade grâce à une thérapeutique énergique.

Au-dessous de 18 ou 20 volumes la situation est

presque désespérée et si toute la thérapeutique habituelle doit être mise en œuvre il ne faudrait pas incriminer l'insuline de certains échecs. La mort est presque fatale malgré les doses massives d'insuline injectée. Un tel cas d'ailleurs ne saurait être nommé insulino-résistant.

CONCLUSION

Parmi les nombreuses observations de diabètes réfractaires à l'insuline publiées depuis ces dernières années nous n'en avons trouvé aucune qui put justifier l'hypothèse des diabètes insulino-résistants. Les unes sont incomplètes et ne permettent pas de se faire une opinion. Quant aux autres nous avons essayé de montrer qu'elles n'ont pas toujours été interprétées comme elles auraient dû l'être.

Certaines n'ont aucun rapport avec les diabètes réfractaires à l'insuline et montrent seulement que le diabète continue à évoluer malgré le traitement par l'insuline. D'autres nous ont permis de penser que l'insuline n'était pas toujours correctement prescrite, que les régimes étaient parfois mal équilibrés et que surtout, bien souvent, ils n'étaient pas suivis par les malades. Dans les observations de diabètes associés à une infection, à une insuffisance glandulaire nous avons noté une aggravation du diabète et non une inactivation de l'insuline.

Quant à nous, nous n'avons encore jamais observé de diabètes insulino-résistants et nous pensons que cette hypothèse ne pourra être admise que lorsqu'on nous aura présenté des malades dont la capacité

d'utilisation par unité d'insuline est nettement inférieure à 1 gr. Jusqu'à ce que cette démonstration ait été faite d'une manière iréfutable nous persistons à croire qu'il existe des traitements mal conduits ou insuffisants, des faits mal observés, de malades indociles mais qu'il n'existe pas de diabète vrai réfractaire à l'insuline.

Vu : le Président de la thèse

M. LABBÉ

Vu : le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

S. CHARLÉTY

Le tableau suivant résume la teneur en hydrates de carbones totaux et préformés des aliments entrant usuellement dans le régime des diabétiques.

Pains. Céréales. Farines.

Aliments	Hydrates de carbone	
	Préformés	Totaux
	%	%
Pain ordinaire	52	56
Biscottes	70	78
Pain de gluten (Heudebert) = 20 gr. ..	10	45
Pain de sofa	20	
Farine de froment	75	80
— avoine	67	74
— gluten surazotée	25	
Riz décortiqué	74	
Pâtes alimentaires	75	80

Lait. Laitages.

Lait de vache ..	4,4	7,3
Crème fraîche	4	8,5
Fromages secs	1,4	18
Beurre	0,5	10
Kefir	40,8	42,5
Yahout (Canion)	6,3	8,8

Oufs.

Ouf de poule	"	9,96
Jaune d'œuf (15 gr.)	0,5	11,5

Viande.

Aliments	Hydrates de carbone	
	Préformés	Totaux
	%	%
Moyenne	»	18,5
Jambon,	»	16
Porc	»	16
Poisson moyenne	»	11

Légumes et salades.

	En moyenne	
Asperges, aubergines, céleri blanc, champignons, endives, choucroute, choux, choux-fleurs, concombres, épinards, oseille, haricots verts, navets, radis, tomates, salades	5	6,5
Betteraves, carottes, céleri raves, choux de Bruxelles, oignons frais	10	12
Flageolets, salsifis	12	14,2
Artichauts, petits pois	15	18
Marrons frais	40	42,4
Pommes de terre	20	21
Pois secs, haricots secs, fèves sèches, lentilles	60	73

Fruits.

Melon	7	
Fraises	9	
Oranges, mandarines, citrons	10	19
Pêches, poires, pommes	15	15
Raisin	20	»
Banane	22	»
Bouillon de légumes	0,5	»
Bouillon de viande	»	0,5

BIBLIOGRAPHIE

- Aubertin.* — L'insuline. Doin, éditeur.
- Basch.* — Klin. Wchnsch., 3, 1861, 7 oct. 1924.
- Blum et Schwab.* — Soc. biologie, 1923, n° 89, 195.
- Chabannier.* — Bulletin Académie médecine. Paris, 1925.
- Charlton.* — Endocrinology, t. VIII, p. 235.
- Chabrol et Hébert.* — Paris médical, 1, 453-457, 16 mai 1925.
- Carrasco Forniguerra.* — Insulina, p. 171.
- Carnot, Terris, Caroli.* — Soc. méd. hôpitaux, 11 mai 1928.
- Chabannier.* — Lobo onell (Vie médicale, 25 mai 1929, p. 522).
- Calvert.* — Britisch. Med. Journal, 1924, p. 834.
- Euler (von).* — Pflügers Arch., 217, 1927.
- Escudero.* — Tratado de la diabetes, p. 354.
- Elkeles et Heiman.* — Muchn. f. kindkl., 1928, 38.
- Escudero.* — Revista Soc. Med. Buenos-Ayres, 1925, 312.
- Falta.* — Klin. Wehn., 1924, n° 29.
- Fontes et Thivolle.* — Biologie, t. I, p. 847, 1928.
- Forster.* — Med. klin., n° 22, 1925.
- Flechter.* — Med. Journal of Australia, p. 80, t. II, 1925.
- Hausler et Högles.* — Klin. Wehnch., 1927, 6, 541.
- Hedon.* — Soc. Biologie, t. I, p. 564, 1928.
- Joslin.* — Treatment of diabetes mellitus, 1923. Nouvelle édition, 1928.
- Jones.* — Boston Med. Surg. Journal, t. I, p. 483, avril 1923.
- Jacksch (von).* — München Med. Wehch., 72, 973-976, janv. 1925.
- Leech.* — Med. pratique, 1924, p. 194 (The Lancet, t. II, p. 69, 1923).

- Loewi.* — Pflügers Archiv., 1925, t. CCX, p. 238.
- Labbé (M.).* — Bulletin de Médecine, 1927, t. I, p. 24.
- Lawrence and Buckley.* — Brit. Journal exp. path., 1927, 858.
- Lawrence.* — Br. Med. Journal, 1927, p. 1021.
- Leyton.* — The Lancet, 1923, p. 205.
- Lyon (D. M.).* — Br. Med. Journal, 1927, p. 1022.
- Langly.* — The Lancet, t. I, p. 384, 1925.
- Mouriquand.* — La médecine infantile, mars 1929.
- Morrachini.* — Rif Medica, 25, 295, 1925.
- Mobamud.* — Revue Assoc. Med. Argentina (Soc. Med. int.), 37, 599, 1924.
- Mauriac et Aubertin.* — Soc. Biologie, 21 janv. 1928.
- Minkowski.* — Med. Klin., 1926, 12-13.
- Mahler et Pasterny.* — Med. Klin., 1924, n° 11.
- Nigay.* — Thèse Paris, 1929.
- Noorden (von) et Isaac.* — Klin. Wchnsch., 1923, n° 43; 1924, n° 17.
- Pollack.* — Wiener. Klin., Wechs., 55, janv. 1925.
- Poyales.* — La insulina en oftalmologia, 1923.
- Rathery.* — Bull. Soc. Méd. des hôpitaux, 22 juillet 1929, p. 1086.
- Strauss.* — Klin. Wchnsch., 4, 491-493, 12 mars 1925.
- Rosenthal (von).* — Med. Klin., 1928, n° 46.
- Rathery.* — Bul. Ac. Médecine, 23 nov. 1926.
- Rosenberg et Meyer.* — Deutsche Med. Wchnsch., 1925, n° 23.
- Strauss et Simon.* — Die insulinbehandlung bei diabetes mellitus, 1924.
- Sweeney et Luckey.* — Arch.int. Med., 1928, p. 257, 41.
- Tisdall.* — Amer. Journal Disea. Child., 1928, 32, 854.
- Tausig.* — Journal Amer. Med. Ass., 1927, 89, 149.
- Umber et Rosemberg.* — Klin. Wchnsch., 4, 491-493, 12 mars 1925.

Ulrich. — Arch. of int. Med., 1928, 41.

Widal, Abrami, Weil et Laudat. — Presse méd., juillet 1924,
565-566.

Wedel, Baumel et Pagès. — Soc. sc. Med. et Biol. Montpellier
avril 1924.

Wolff. — Presse méd., 4 janv. 1928.

Wallace, Yater (M.). — Archives of int. Med., 1928.

572. — Imp. de la Faculté de Médecine, Jouve et Cie, 15, Rue Racine, Paris. — 11-29
